

# **AUTOLOGISEN KANTSOLUSIIRRON SAANEIDEN LYMFOOMAPOTILAJEN HOITOTULOKSET**

Kortelainen Moona  
Syventävien opintojen tutkielma  
Lääketieteen tutkinto-ohjelma  
Lääketieteellinen tiedekunta  
Oulun yliopisto  
04/2020  
Outi Kuittinen  
Hanne Kuitunen

OULUN YLIOPISTO  
Lääketieteellinen tiedekunta  
Lääketieteen tutkinto-ohjelma

## TIIVISTELMÄ

Kortelainen, Moona: Autologisen kantasolusiirron saaneiden lymfoomapotilaiden hoitotulokset

Syventävien opintojen tutkielma: 30 sivua, 0 liitettä

---

Lymfoomat ovat imukudoksen pahanlaatuisia kasvaimia, jonka voivat esiintyä myös imukudoksen ulkopuolella ektranodaalisesti. Suurin osa lymfoomista on non-Hodgkin-lymfoomia (90 %) ja loput Hodgkin lymfoomia. Tutkielmassa käsitellään Non-Hodgkin-lymfoomia mm. diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa (DLBCL), follikulaarista lymfoomaa, manttelisolulymfoomaa ja primaaria aivolymfoomaa (PCNSL). Hodgkin lymfoomaa käsitellään yleisellä tasolla.

Lymfooman oireet ovat moninaisia ja riippuvat erityisesti lymfooman sijainnista sekä levinneisyydestä. Oireet voivat olla elimen toimintahäiriöstä johtuvia paikallisia oireita, imusolmukkeiden suurenemista tai esimerkiksi aivolymfooman kohdalla neurologisia oireita. Yleisoireita, kuten kuumetta, yöhikoilua sekä tahatonta painonlaskua esiintyy levinneessä taudissa.

Lymfoomien ennustetta voidaan arvioida Ann Arbor -levinneisyysluokituksella sekä erilaisten riskipisteytyksien avulla, kuten IPI-pistein (International Prognostic Index).

Tutkimusaineistossa oli 164 potilasta, joista 142:lle tehtiin autologinen kantasolusiirto Oulun yliopistollisessa sairaalassa vuosien 2012–2019 välisenä aikana. Aineisto kerättiin Esko-potilastietojärjestelmästä ja tilastollisen analyysin tekemiseen käytettiin SPSS-ohjelmaa.

Lymfoomien hoitoon voidaan käyttää monisolusalpaajien lisäksi valikoiduilla potilailla sädehoitoa sekä autologista kantasolusiirtoa hoidon vasta-aiheet huomioiden. Autologisella kantasolusiirrolla mahdollistetaan luuytimen nopeampi korjaantuminen sytostaattihoidon jälkeen sekä suurempien sytostaattiannosten käyttö. Aineistossa yleisimmät intensiivihoidon liittyvät haittavaikutukset olivat mukosiitti 52 (32,3 %) ja sepsis 29 (18,0 %). Pidemmän seurantavälin haittoista yleisin oli sytomegalovirusinfektio (CMV-infektio), jota esiintyi 15 potilaalla (9,3 %).

Tutkielman tulokset vastasivat aiemmin kirjallisuudessa esitettyjä tuloksia. Diffuusia suurisoluista lymfoomaa sairastavilla tauti oli remissiossa kahden ja viiden vuoden kohdalla 90,4 %. PCNSL potilaiden PFS (progressiovapaa elinaika) oli kahden vuoden kohdalla 61,7 % ja viiden vuoden kohdalla 43,1 %. Yleisimmin käytetyillä korkea-annoshoidoilla, niiden haittavaikutuksilla tai potilaan sukupuolella ei ollut vaikutusta lymfooman uusiutumiseen.

Avainsanat: autologinen kantasolusiirto, Hodgkin lymfooma, korkea-annoshoito, non-Hodgkin-lymfooma, PFS

## SISÄLLYSLUETTELO

1.	JOHDANTO .....	4
1.1.	Lymfoomat .....	4
1.2.	Non-Hodgkin-lymfoomat .....	5
1.2.1.	Diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma .....	6
1.2.2.	Follikulaarinen lymfooma .....	7
1.2.3.	Manttelisolulymfooma.....	8
1.2.4.	Primaarinen aivolymfooma .....	9
1.3.	Hodgkin lymfoomat.....	10
1.4.	Kantasolusiirrot .....	11
1.4.1.	Autologinen kantasolusiirto.....	11
1.4.2.	Allogeeninen kantasolusiirto .....	12
2.	TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TAVOITTEET.....	13
3.	TUTKIMUSAINEISTO JA MENETELMÄT .....	13
4.	TULOKSET.....	15
4.1.	Aineiston kuvaus .....	15
4.2.	Mobilisaatiohoito ja kantasolukeräys .....	16
4.3.	Korkea-annoshoito ja sen haittavaikutukset .....	17
4.4.	Progressiovapaa elinaika autologisen kantasolusiirron jälkeen.....	19
5.	POHDINTA.....	27
	LÄHDELUETTELO .....	29

## 1. JOHDANTO

### 1.1. Lymfoomat

Lymfoomalla tarkoitetaan imukudoksen pahanlaatuista kasvainta. Imusolmukealueiden lisäksi lymfooma voi esiintyä myös muualla elimistössä. Lymfoomista suurin osa (90 %) on non-Hodgkin-lymfoomia ja loput Hodgkin lymfoomia (Shankland, Armitage, & Hancock, 2012).

Lymfoomien kliininen taudinkuva riippuu lymfooman alatyypistä, sijainnista sekä levinneisyydestä. Osalla potilaista saattaa esiintyä lymfoomien yleisoireita, kuten painonlaskua, yöhikoilua tai/ja kuumetta. Edellisten oireiden lisäksi osalla potilaista saattaa esiintyä imusolmukkeiden kivutonta suurentumista. Lymfoomien perustutkimus on vartalon TT-kuvaus, jonka lisäksi voidaan hyödyntää lymfooman sijainnista riippuen myös magneettikuvasta ja tähystystutkimusta. FDG-PET-TT-tutkimusta käytetään muun muassa hoitovasteen arvioimiseen (Shankland et al., 2012). Ekstranodaaliset lymfoomat vaativat usein elinspesifisiä lisätutkimuksia, kuten keskushermostolevinneisyyden selvittämiseksi aivo-selkäydinnesteenäytteen tai MRI-tutkimuksen. Levinneisyys selvitetään luuydinbiopsialla (Martelli et al., 2013).

Diagnosointia varten sekä lymfooman alatyypin määrittämiseksi kohdekudoksesta tulisi ottaa biopsia. Imusolmuke on suositeltavaa ottaa kokonaisuudessaan näytteeksi, jotta saadaan edustava näyte diagnoosin varmentamiseksi sekä mahdollistetaan tarkempien jatkotutkimusten tekeminen näytteestä. Ohutneulanäyte on aina riittämätön lymfoomadiagnoosin tekemiseksi, sillä se ei mahdollista yhtä tarkkoja näytteen jatkotutkimusmahdollisuuksia histologiseen paksuneulanäytteeseen verrattuna. Paksuneulanäytteen määrä jää kuitenkin usein niukaksi verrattuna imusolmukkeen kokonaispoistoon (Ansell, 2018; Guerard & Bishop, 2012).

Lymfoomat luokitellaan Ann Arbor -luokituksen mukaisesti niiden levinneisyyden perusteella neljään eri levinneisyysluokkaan (stage). Luokka 1 tarkoittaa, että tautia esiintyy vain yhdellä imusolmukealueella, luokassa 2 tautia esiintyy kahdella tai useammalla imusolmukealueella pallean samalla puolella, luokassa 3 tautia esiintyy

imusolmukealueilla pallean molemmilla puolilla, luokassa 4:ssä tauti on levinnyt imusolmukkeiden ulkopuoliselle alueelle (Shankland et al., 2012).

## 1.2. Non-Hodgkin-lymfoomat

Non-Hodgkin-lymfoomista suurin osa on lähtöisin B-lymfosyyteistä, loput T-lymfosyyteistä sekä luonnollisista tappajasoluista (Shankland et al., 2012).

Non-Hodgkin-lymfoomien määrä on maailmanlaajuisesti kasvussa, tähän selittävää syytä ei tarkalleen tiedetä. Yleisimmät non-Hodgkin-lymfoomat ovat diffuusi suurisolainen B-solulymfooma, follikulaarinen lymfooma ja manttelisolulymfooma (Shankland et al., 2012).

Suurin osa sairastuneista on 60 vuotta täyttäneitä. Non-Hodgkin-lymfoomat kehittyvät yleisimmin imusolmukealueille, mutta ne voivat esiintyä myös muualla elimistössä ekstrasodaalisesti. Yleisin esiintymispaikka imusolmukkeiden ulkopuolella on GI-kanava, erityisesti mahalaukku (Shankland et al., 2012).

Non-Hodgkin-lymfoomien riskitekijöitä ovat immunosuppressiiviset tilat, kuten erilaiset immuunipuutostilat, elinsiirtojen jälkeinen immunosuppressiivinen lääkehoito sekä HIV-infektio. HIV-infektion lisäksi osaan non-Hodgkin-lymfoomien alatyyppien kehittymiseen on liitetty myös muita infektioita, kuten EBV- sekä HCV-viruksen aiheuttamat infektiot (Shankland et al., 2012).

Potilailta tulisi tutkia täydellinen verenkuvaa, tarkistaa maksa- ja munuaisarvot, seerumin laktaattidehydrogenaasi (S-LD) sekä poissulkea HIV-infektio sekä hepatiitit (Martelli et al., 2013).

IPI-luokitusta käytetään DLBCL:n ennusteen arvioimisessa ja FLIPI-luokitusta (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) follikulaarisessa lymfoomassa (Shankland et al., 2012). Lisäksi non-Hodgkin-lymfoomista manttelisolulymfooman ennusteen arvioimisessa käytetään MIPI-luokitusta (Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index) (Vose, 2017).

IPI-luokituksessa huomioidaan viisi erilaista ennustetekijää: potilaan ikä, lymfooman levinneisyys Ann Arbor -luokituksen mukaisesti, ekstrasodaalipesäkkeiden määrä,

WHO-mukainen suorituskky sekä seerumin LD-arvo. Kustakin eri ennustetekijästä saa yhden pisteen, jos seuraavat kriteerit täyttyvät; potilaan ikä on yli 60v, Ann Arbor luokka 3-4, ekstrasnodaalipesäkkeiden määrä 2 tai enemmän sekä kohonneesta seerumin LD-arvosta. IPI- pisteiden määrä lasketaan yhteen, jonka perusteella potilaat jaetaan neljään ennusteeltaan erilaiseen riskiryhmään (Shankland et al., 2012).

### ***1.2.1. Diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma***

Non-Hodgkin-lymfoomista yleisin on diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma. Länsimaissa diffuusial suurisoluista B-solulymfoomaa on kaikista non-Hodgkin-lymfoomista kolmasosa (31 %). Diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma voidaan jakaa edelleen itusolukeskusperäisiin (GC) sekä aktivoituneiden B-solujen kaltaisiin (non-GC) alatyyppeihin (Li, Young, & Medeiros, 2018).

Suurin osa sairastuneista on täyttänyt 70 vuotta. Pienempi osa sairastuneista on nuoria aikuisia ja tautia esiintyy harvoin myös lapsilla. Ekstrasnodaalista paikoista diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma esiintyy yleisimmin GI-kanavan alueella. Diagnoosivaiheessa tauti on usein levinnyt useampaan imusolmukkeeseen. Ekstrasnodaalipesäkkeitä on vähän alle puolella sairastuneista ja vielä pienemmällä osalla tauti on levinnyt luuytimeen. Oireena saattaa esiintyä lymfooman yleisoireita; yöhikoilua, painonlaskua sekä kuumetta tai taudin affisioimasta elimistä riippuen elimen toimintahäiriöön liittyviä oireita (Li et al., 2018)

Potilaiden ennuste vaihtelee taudin levinneisyyden sekä lymfooman sijainnin mukaan. Levinneessä taudissa viiden vuoden ennuste on noin 50 % ja rajoittuneessa 80-85 %. Erityisesti kivesten sekä aivojen lymfoomiin liittyy usein huono ennuste. Edellisten tekijöiden lisäksi ennustetta huonontavia tekijöitä ovat taudin uusiutuminen ja riittämätön vaste ensilinjan sytostaattihoitoon (Martelli et al., 2013).

Potilaiden ensilinjan hoidon valinta perustuu IPI-pisteisiin sekä potilaiden ikään. Yleisimmin hoitona käytetään monisolusalpaajahoitoa CHOP (syklofosfamidi, doksirubisiini, vinkristiini, prednisolon) yhdistettynä rituksimabi vasta-aineeseen (R-CHOP) (Martelli et al., 2013). Edellisellä hoidolla yli puolet paranee taudista. Osalle potilaista hoito ei kuitenkaan ole riittävä ja tauti uusiutuu (Li et al., 2018).

Sädehoito tulisi liittää hoitoon potilaille, joiden kasvainmassaa on suuri sekä niille, jotka eivät ole saavuttaneet riittävää vastetta tautiin ensimmäisen linjan sytostaattihoidon jälkeen (Martelli et al., 2013).

Autologista kantasolusiirtoa suositellaan uusiutuneeseen tautiin, johon on saatu toisen linjan hoidolla edes osittainen hoitovaste, eikä kantasolusiirrolle ole vasta-aiheita, kuten potilaan korkea ikä tai merkittävä lisäsairaus (Jantunen, Esa, 2008; Martelli et al., 2013).

Diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman harvinainen, mutta vakava komplikaatio on taudin leviäminen keskushermostoon. Riski keskushermostoon leviämislle on noin 5 % ja se on suurempi potilailla, joilla esiintyy lymfoomaa ekstrapodaalisesti. CNS-profylaksiaa suositellaan osana ensilinjan hoitoa potilailla, joiden IPI-pisteet ovat korkeat. CNS-profylaksiana käytetään suonensisäistä korkea-annoksista metotreksaattihoitoa, johon voidaan yhdistää intratekaalista kemoterapiaa, johon sisältyy metotreksaatti, sytarabiini ja steroidit (Martelli et al., 2013).

Hoitomahdollisuuksia pyritään kehittämään tunnistamalla potilasryhmät, jotka hyötyvät yleisimmin käytetystä hoidosta sekä ne, jotka tarvitsevat tehokkaampaa hoitoa jo ensilinjassa. Tärkeää olisi kehittää uusia tehokkaampia lääkkeitä ja samalla vähentää lääkkeiden aiheuttamia haittavaikutuksia (Li et al., 2018).

### ***1.2.2. Follikulaarinen lymfooma***

Follikulaarinen lymfooma on toiseksi yleisin non-Hodgkin-lymfooma. Follikulaarisen lymfooman yleisimpiä oireita on imusolmukkeiden suureneminen. Tauti affisioi suurimmassa osassa tapauksista myös luuydintä. Ekstrapodaalista leviämistä sekä lymfooman yleisoireita tavataan suhteellisen harvoin (Freedman & Jacobsen, 2020).

Follikulaarinen lymfooma voi myös transformoitua diffuusiksi suurisoluiseksi B-solulymfomaksi, johon liittyy follikulaarista lymfoomaa aggressiivisempi käyttäytyminen, reagoimattomuus hoitoon sekä yleisoireiden ja ekstrapodaalisten pesäkkeiden esiintyminen (Freedman & Jacobsen, 2020). Transformoituneeseen tautiin voi liittyä myös seerumin LD-arvon nousu sekä hyperkalsemia (Izutsu, 2014).

Follikulaarisen lymfooman ennusteen arvioinnissa käytetään FLIPI-luokitusta. FLIPI-luokituksessa saa yhden pisteen, jos potilaan ikä on yli 60 vuotta, taudin levinneisyys

Ann Arbor -luokituksen mukaisesti on 3-4, seerumin LD-pitoisuus on kohonnut, S-Hb alle 120g/l sekä, jos tauti on levinnyt useammalle kuin neljälle imusolmukealueelle. FLIPI-pisteiden perusteella potilaat jaetaan matalan, keskikorkean ja korkean riskin potilaisiin. Follikulaarisen lymfoomassa PFS riippuu oleellisesti siitä mihin edellisistä riskiryhmistä potilas kuuluu. Kahden vuoden progressiovapaa elinaika oli matalan riskin ryhmässä on 84 %, keskikorkean riskin ryhmässä 70 % ja korkean riskin ryhmässä 42 % (Freedman & Jacobsen, 2020).

Follikulaarisen lymfooman hoitona käytetään rituksimabia yhdistettynä erilaisiin monisolusalpaajahoitoihin, kuten CHOP (syklofosfamidi, doksorubisiini, vinristiini, prednisoloni), CVP (syklofosfamidi, vinkristiini, prednisoloni) sekä bendamustiiniin. Edellisten lisäksi fludarabiinia käytetään. Ensilinjan hoidon hoitovasteesta huolimatta suurimmalla osalla potilaista tauti uusiutuu (Izutsu, 2014).

Oireettomassa taudissa voidaan jäädä seurantalinjalle tai hoitona voidaan käyttää pelkästään rituksimabia. Paikallisen taudin hoidossa voidaan käyttää pelkästään sädehoitoa (Izutsu, 2014).

Levinneeseen tautiin ei ole tällä hetkellä parantavaa hoitoa. Taudin uusiutuminen on todennäköistä, vaikka aluksi saavutettaisiinkin taudin remissio. Uusiutunutta tautia voidaan hoitaa sytostaateilla, rituksimabilla, sädehoidolla tai radioimmunoterapialla (Izutsu, 2014).

Sytostaattihoidon jälkeen valikoiduille potilaille voidaan käyttää hoidon tukena kantasolujen siirtoa (Izutsu, 2014). Kantasolusiirtoa tulisi harkita potilailla, joilla ensilinjan hoidon jälkeen havaitaan varhainen taudin uusiminen ja erityisesti, jos potilas kuuluu FLIPI-pisteiden perusteella korkean riskin ryhmään (Jantunen, Esa, 2008).

### ***1.2.3. Manttelisolulymfooma***

Manttelisolulymfooma on harvinainen non-Hodgkin-lymfooma. Manttelisolulymfooman oireena voi olla imusolmukkeiden ja pernan suureneminen. Usein tautia esiintyy myös ekstrasnodaalaisesti luuytimessä sekä GI-kanavan alueella erityisesti paksusuoleessa. Osalla potilaista tauti ilmenee verenkuvamuutoksina (Schieber, Gordon, & Karmali, 2018; Shankland et al., 2012).



Diagnoosi tehdään biopsialla imusolmukkeesta, luuytimestä tai verestä, jotka osoittavat taudille tyypillisen solukuvan. Tarvittaessa diagnostiikassa voidaan käyttää tähystystutkimuksia sekä aivo-selkäydinnesteenäytettä (Vose, 2017).

Manttelisolulyymfooman ennusteen arvioinnissa käytetään MIPI-pisteytystä, jossa arvioidaan potilaan suorituskyky, ikä, leukosyyttien määrä sekä seerumin LD-pitoisuus. Potilaat jaetaan edellisten tekijöiden perusteella korkean, keskikorkean sekä matalan riskin potilaisiin (Vose, 2017).

Potilaiden hoito riippuu potilaan iästä, liitännäissairauksista sekä taudin levinneisyydestä. Seuranta soveltuu vanhemmille sairastuneille potilaille sekä niille, joilla tauti on oireeton eikä ole levinnyt. Oireisille potilaille hoitona käytetään usein monisolusalpaajahoidoa, kuten CHOP, johon voidaan tarvittaessa liittää rituksimabi tai käyttää rituksimabia monoterapiana. Rituksimabia voidaan käyttää myös bendamustiiniin yhdistettynä (Vose, 2017).

Valikoiduille potilaille hoitotulosten parantamiseksi hoitoon voidaan liittää lisäksi sytarabiini (Ara-C). Sytarabiinin käyttöön liittyy kuitenkin enemmän haittavaikutuksia, vaikka lymfooman hoitotulos paraneekin (Ghielmini & Zucca, 2009).

Nuorten (< 70v) potilaiden manttelisolulyymfoomassa autologinen kantasolusiirto on tärkeä osa potilaiden hoitoa, sillä sen on osoitettu parantavan potilaiden tautivapaata elinaikaa (Dreyling et al., 2005).

#### ***1.2.4. Primaarinen aivolymfooma***

Primaarinen aivolymfooma (PCNSL) on harvinainen non-Hodgkin-lymfooma. Se esiintyy tyypillisesti aivoissa, silmissä sekä selkäydinnesteessä. Oireet riippuvat kasvaimen sijainnista. Yleisimpiä oireita ovat neurologiset oireet, käytöksen muutos sekä kohonneen kallonsisäisen paineen aiheuttamat oireet. Diagnostiikassa voidaan käyttää magneettikuvausta sekä oftalmologista tutkimusta. Taudin diagnoosi tulee varmistaa aivoselkäydinnesteen sytologisella tutkimuksella tai tuumorin neurokirurgisella biopsialla (Camilleri-Broet et al., 1998; Grommes & DeAngelis, 2017).

Aivolymfoomista suurin osa luokitellaan diffuusiksi suurisoluiseksi B-solulyymfoomaksi (Camilleri-Broet et al., 1998).

Aivolymfooman tehokkaan ja turvallisen lääkehoidon haasteena on veriaivoeste. Hoidossa käytettyjen lääkkeiden tulisi läpäistä veriaivoeste, jotta terapeutinen vaikutus saadaan aikaiseksi. Tämän lisäksi käytetyn lääkkeen tulisi olla suurista hoitoannoksista huolimatta turvallinen (Deckert et al., 2011).

Primaarisen aivolymfooman hoitovaihtoehtoja on useampia, hoitokeinot ovat kehittyneet ja optimaalista hoitovaihtoehtoa etsitään edelleen. Primaarisen aivolymfooman hoidossa voidaan käyttää suuriannoksista metotreksaattia (HD-MTX) yhdistettynä muihin hoitoihin. Leikkausta ei pidetä hyvänä vaihtoehtona sen aiheuttamien pysyvien neurologisten riskien vuoksi. Myös koko aivojen alueelle annettavan sädehoidon käyttöä rajoittaa sen aiheuttamat haittavaikutukset (Grommes & DeAngelis, 2017).

Primaarisen aivolymfooman hoidossa voidaan käyttää myös Yhdysvalloissa kehitettyä BBBD- hoitoa (blood brain barrier disruption). Hoito perustuu veri-aivoesteen aukaisemiseen mannitolilla, jolloin lymfooman hoitoon käytettävät lääkkeet pääsevät vaikuttamaan kohdekudokseen. Hoitoa voidaan täydentää valikoiduilla potilailla suuriannoksisella sytostaattihoidolla sekä autologisella kantasolusiirrolla, joka on tehokas erityisesti uusiutuneen lymfooman hoidossa (Kuittinen et al., 2013).

Oulun yliopistollisessa sairaalassa BBBD-hoidot aloitettiin vuoden 2007 alussa. Vuosien 2007-2015 välisenä aikana Oulun yliopistollisessa sairaalassa tehdyssä tutkimuksessa analysoitiin BBBD-hoidolla hoidettujen aivolymfoomapotilaiden hoitotuloksia, jotka ovat olleet lupaavia. Tutkimuksen mukaan kahden vuoden progressiovapaa elinaika oli 61 % ja viiden vuoden kohdalla 47 % (Kuittinen et al., 2017).

BBBD-hoitoa on käytetty OYS:issa Bonnin hoidon jälkeen uusiutuneeseen tautiin tai potilaille, jotka eivät ole sietäneet hoitoa. Nykyisin yhä useampi potilas saa BBBD-hoidon osana ensilinjan hoitoa (Kuittinen et al., 2013).

### **1.3. Hodgkin lymfoomat**

Lymfoomista Hodgkin lymfoomia on noin kymmenesosa. Hodgkin lymfoomat jaetaan klassiseen muotoon sekä harvinaisempaan nodulaariseen lymfosyyttivaltaiseen Hodgkin lymfoomaan. Klassinen Hodgkin lymfooma voidaan edelleen jakaa alatyyppeihin (Ansell, 2018).

Tautia esiintyy kahdessa ikäluokassa, nuorilla sekä yli 55-vuotiailla. Hodgkin lymfooman riskitekijöitä ei tarkalleen tiedetä, sen kehitykseen kuitenkin oletetaan vaikuttavan mm. perinnölliset tekijät, virukset sekä immunosuppressio. HIV-infektion saaneilla potilailla on suurempi riski sairastua Hodgkin lymfoomaan (Ansell, 2018).

Hodgkin lymfooman yleisimmät oireet ovat kivuttomasti suurentuneet imusolmukkeet sekä krooninen kutina. Pienellä osalla potilaista esiintyy lymfooman yleisoireita; kuumetta, yöhikoilua ja painonlaskua (Ansell, 2018).

Hodgkin lymfooman diagnostiikassa imusolmuke tulisi poistaa patologille tutkittavaksi kokonaisuudessaan. Levinneisyyden selvittämiseksi tulisi tehdä TT-tutkimus varjoainetehosteisena sekä mahdollisuuksien mukaan PET-TT-tutkimus (Jyrkkiö, Mokka, & Vasala, 2014).

Hoidon valinta perustuu mm. taudin histologiseen tyyppiin, levinneisyyteen sekä taudin ennustetta arvioiviin riskitekijöihin, potilaan ikään sekä PET-TT-tutkimukseen. Taudin hoitoon käytetään monisolunsalpaajahoitoa, johon voidaan tarvittaessa liittää sädehoito. Paikallisen taudin hoitoon käytetään ABVD-hoitoa usein yhdessä sädehoidon kanssa. Levinneen taudin hoidossa käytetään myös ABVD-hoitoa. Jos potilaalla on levinnyt tauti ja useita ennustetta huonontavia riskitekijöitä voidaan käyttää BEACOPP-hoitoa. Nodulaarisen lymfosyyttivaltaisen Hodgkin lymfooman hoitona voidaan käyttää paikallisessa taudissa imusolmukkeiden poistoa, seuranta tai sädehoitoa. Laaja-alaisemmassa suositellaan ABVD-hoitoa yhdistettynä rituksimabiin. Uusiutuneen taudin hoitoon voidaan käyttää suuriannoksista solusalpaajahoitoa yhdistettynä autologiseen kantasolusiirtoon (Ansell, 2018).

## **1.4. Kantasolusiirrot**

### ***1.4.1. Autologinen kantasolusiirto***

Autologista kantasolusiirtoa käytetään solusalpaajahoidon tukihoitona solusalpaajien aiheuttaman luuydinaurion korjausprosessin nopeuttamiseksi. Autologinen kantasolusiirto mahdollistaa suurempien sytostaattiannosten käytön verrattuna

tilanteeseen, jossa kantasolujen palautusta ei käytetä (Jantunen, Esa et al., 2001; Remes et al., 1997).

Euroopassa 2005 raportoitujen autologisten kantasolusiirtojen määrä oli noin 15 tuhatta (Gratwohl et al., 2007). Suomessa autologisia kantasolusiirtoja tehtiin vuosien 1990-2003 välisenä aikana noin 1500 aikuispotilaalle. Kantasolusiirrot toteutettiin viidessä yliopistollisessa sairaalassa. Yleisin käyttöaihe oli non-Hodgkin-lymfoomat 542 (36 %) ja myelooma 528 (35 %) (Jantunen, Esa, 2008).

Autologista kantasolusiirtoa varten kantasolut voidaan kerätä potilaan verenkierrosta tai luuytimeä. Kantasolut kerättiin aiemmin potilaan luuytimeä, kuitenkin nykyisin lähes kaikilta potilailta kantasolut kerätään verenkierrosta. Ennen kantasolujen keräystä kantasolut tulee mobilisoida potilaan verenkiertoon solusalpaajalla ja valkosolukasvutekijällä tai vaihtoehtoisesti pelkästään valkosolukasvutekijällä. Kantasolut kerätään talteen potilaan verenkierrosta kantasolujen määrän ollessa vähintään  $10 \times 10^6/l$ , kuitenkin poikkeustilanteissa voidaan tyytyä pienempäänkin solupitoisuuteen (Jantunen, Esa, 2008). Kantasolujen keräyksen jälkeen kantasolut siirretään takaisin potilaalle korkea-annoksisen solusalpaajahoidon jälkeen (Jantunen, Esa, Mahlamäki, Nousiainen, & Kuittinen, 2001; Remes et al., 1997).

Autologiseen kantasolusiirtoon liittyvä hoitokuolleisuus sekä haittavaikutukset ovat suhteellisen pieniä. Kantasolusiirrosta huolimatta taudin uusiutumisriski pysyy suurena (Jantunen, Esa et al., 2001; Remes et al., 1997). Autologisen kantasolusiirron jälkeen suurin kuolleisuuden aiheuttajana on itse sairaus 69 % tapauksista. Muita kuolleisuuden aiheuttajia ovat infektiot 8 %, elinvauriot 4 % sekä muut syyt noin 18 % (D'Souza, Lee, Zhu, & Pasquini, 2017).

#### ***1.4.2. Allogeeninen kantasolusiirto***

Allogeenisessa kantasolusiirrosta lymfooman hoitoa tuetaan HLA-tyypiltään sopivan sisaruksen tai rekisteriluovuttajan verestä tai luuytimeä kerätyillä kantasoluilla. Allogeenisen kantasolusiirteiden etuna on siirteiden syöpäsoluttomuus sekä immunoterapiana toimivat immunoaktiiviset solut (Jantunen, Esa et al., 2010).

Allogeenista kantasolusiirtoa tulisi harkita osassa non-Hodgkin-lymfoomista sekä Hodgkin lymfoomassa potilaille, joilla todetaan taudin uusiutuminen autologisen kantasolusiirron jälkeen (Jantunen, Esa et al., 2010).

Ennen hoidon toteuttamista käytetään tarkkaa potilaskohtaista harkintaa. Jokaiselle lymfooman alatyypille on määritelty omat kriteerit, jotta hoitoa voidaan suositella käytettäväksi. Esimerkiksi potilaan tulee olla iältään alle 60- 65-vuotias eikä potilaalla tulisi olla merkittäviä isojen elinryhmien sairauksia, kuten vaikeaa munuaisten- tai maksan vajaatoimintaa. Potilaan tulee lisäksi olla tietoinen kantasolusiirron aiheuttamista riskeistä (Jantunen, Esa et al., 2010).

Allogeenisen kantasolusiirron käyttöä lymfoomapotilaiden hoidossa rajoittaa sen aiheuttamien vakavien komplikaatioiden riski, joista merkittävin on käänteishyljintä. Käänteishyljintä on yhdessä infektioiden kanssa merkittävä syy allogeenisen kantasolusiirron aiheuttamiin kuolemiin (Jantunen, Esa et al., 2010).

## **2. TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TAVOITTEET**

Tutkimuksen tarkoituksena oli päivittää Oulun yliopistollisessa sairaalassa autologisen kantasolusiirron saaneiden lymfoomapotilaiden hoitotulokset. Tutkimustuloksia hyödynnetään syöpätautien klinikan sisäisessä laadunvalvonnassa sekä kantasolusiirron saaneiden lymfoomapotilaiden hoidon haittavaikutusten, kuten keuhkoreaktioiden ja hammasongelmien tutkimuksessa.

## **3. TUTKIMUSAINESTO JA MENETELMÄT**

Kyseessä oli retrospektiivinen rekisteritutkimus. Aineistossa oli 161 lymfoomaan sairastunutta potilasta, joista 142:lle tehtiin autologinen kantasolusiirto Oulun yliopistollisessa sairaalassa vuosien 2012–2019 välisenä aikana. Tutkimusaineisto

kerättiin Esko-potilastietojärjestelmästä ja tilastollisten analyysien tekemiseen käytettiin SPSS-ohjelmistoon liittyviä statistiikkamenetelmiä.

SPSS-järjestelmään taulukoitiin potilaiden syntymäaika, sukupuoli, lymfooman alatyypin sekä yleisoireiden esiintyminen.

Lisäksi taulukoitiin Ann Arbor -luokka, ekstrasodaalipesäkkeiden määrä ja WHO-mukainen suorituskyky. Aivolymfoomissa ja luuytimeen levinneessä taudissa levinneisyysluokaksi merkittiin luokka IV. Jos lymfooma affisioi molempia silmiä se määriteltiin kahden ekstrasodaalipesäkkeen taudiksi. Laboratoriotutkimuksista huomioitiin seerumin LD-pitoisuus, joka merkittiin olevan koholla tai normaali sen hetkisten viitearvojen mukaisesti. Edellisten tekijöiden sekä potilaan iän perusteella IPI-pisteet laskettiin yhteen omaan sarakkeeseen.

Sytostaattihoidoista huomioitiin ensimmäisen, toisen ja kolmannen linjan hoidot sekä niiden aloituspäivämäärät. Ensimmäisessä linjassa huomioitiin myös annettujen sytostaattikuurien lukumäärä sekä sädehoito, jos sitä oli käytetty. Jos sytostaattihoitoa vaihdettiin kesken hoitajakson aggressiivisempaan hoitoon tehotonta sytostaattihoitoa ei huomioitu. Kantasolusiirtoa ennen toteutettavia pre-phase hoitoja sekä korkea-annoshoidon jälkeen aloitettuja hoitoja ei huomioitu.

Taudin uusiutuessa merkittiin relapsipäivämäärä. Jos diagnoosivaiheessa oli päädytty lymfooman seurantaan, merkittiin ensimmäiseen linjaan hoito, joka oli annettu taudin aktivoituessa, tällöin relapsipäivämäärää ei merkitty.

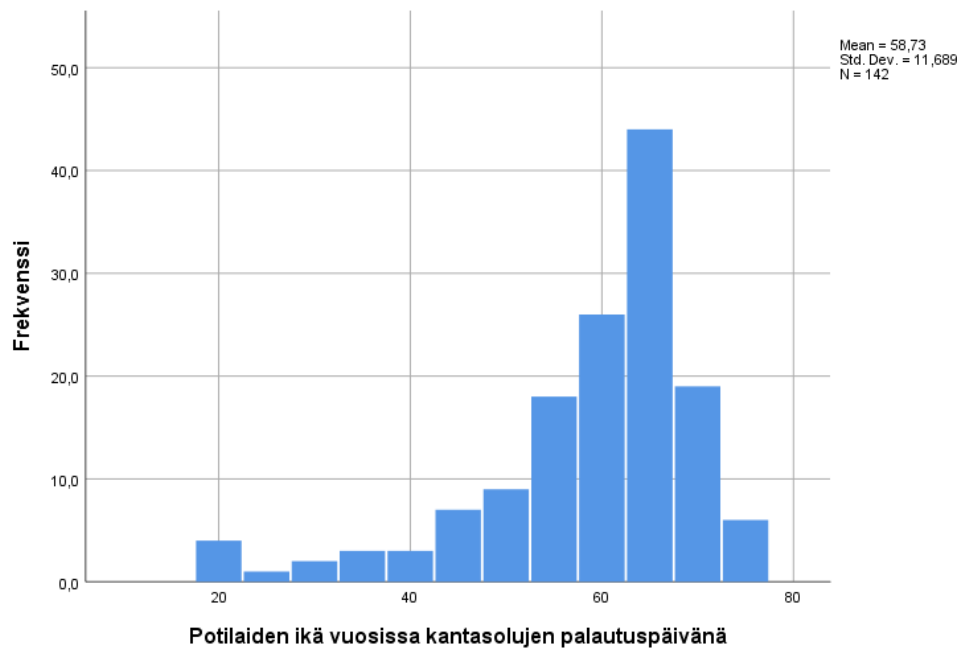
Kantasolusiirron osalta huomioitiin käytetty mobilisaatiohoito ja sen onnistuminen, kerättyjen kantasolujen määrä, keräyskerrat sekä kantasolujen palautuspäivämäärä. Lisäksi taulukoitiin käytetty korkea-annoshoito, sen haittavaikutukset sekä seurantatiedot taudin aktiivisuudesta sekä tieto potilaan elossa olosta.

Työssä määriteltiin potilaiden sukupuoli- ja ikäjakauma sekä prosentuaaliset osuudet hoitolinjojen lukumäärästä. Lymfoomaan sairastuneiden potilaiden progressiovapaata elinaikaa arvioitiin diagnoosiryhmittäin Kaplan-Meierin menetelmällä. Aineiston kahden yleisimmän tautiryhmän kohdalla tutkittiin korkea-annoshoidon ajoituksen vaikutusta progressiovapaaseen elinaikaan kahdessa erillisessä ryhmässä, joissa korkea-annoshoito oli annettu ensimmäisessä tai toisessa hoitolinjassa. Lisäksi pyrittiin määrittämään korkea-annoshoidon yleisimpien haittavaikutusten sekä potilaan sukupuolen merkitystä progressiovapaaseen elinaikaan.

## 4. TULOKSET

### 4.1. Aineiston kuvaus

Aineistossa oli 161 potilaista, joista 142 sai autologisen kantasolusiirron. Koko aineistossa miehiä oli 89 (55,3 %) ja naisia 72 (44,7 %). Nuorin kantasolusiirron saaneista potilaista oli 20-vuotias ja vanhin 76-vuotias. Potilaiden iän mediaani oli 62 vuotta (kuvio 1).



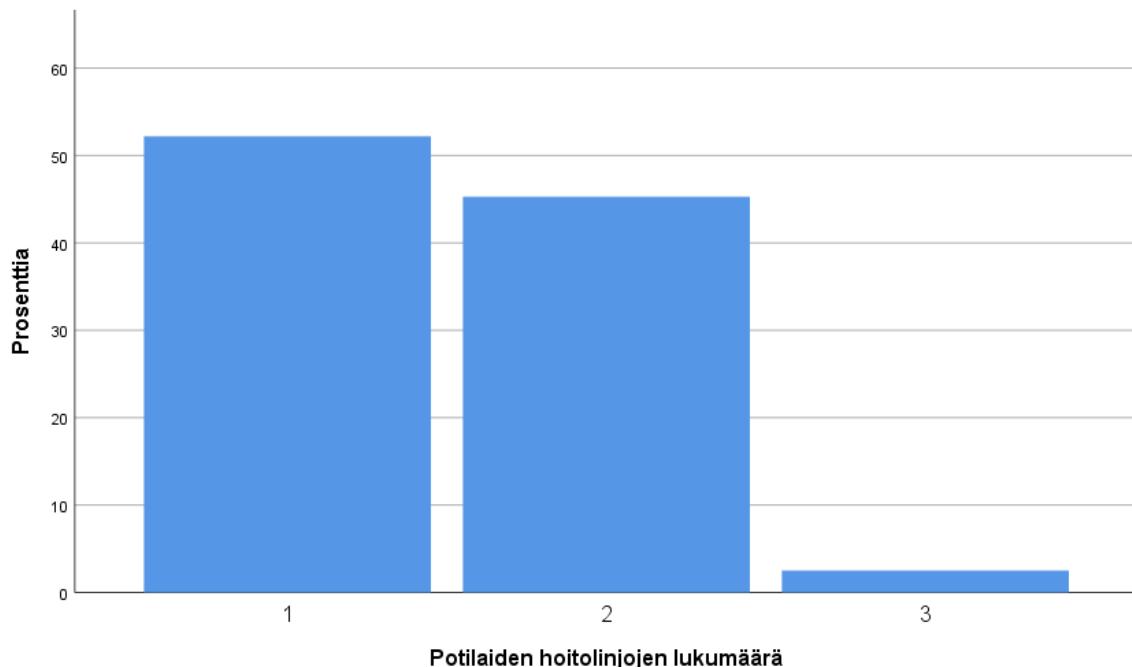
**Kuvio 1.** Potilaiden ikäjakauma kantasolujen palautuspäivänä.

Lymfooman diagnoosihetkellä primaaria aivolymfoomaa (=PCNSL) sairasti 31 (19,3 %), manttelisolulyymfoomaa 31 (19,3 %), follikulaarista lymfoomaa 20 (12,4 %), diffuusia suurisoluista B-solulyymfoomaa 20 (12,4 %), Hodgkin lymfoomaa 13 (8,1 %), T-solulyymfoomaa 13 (8,1 %), diffuusia suurisoluista GC lymfoomaa 13 (8,1 %), marginaalivyöhykkeen B-solulyymfoomaa 3 (1,9 %), Burkittin lymfoomaa 2 (1,2 %). T-solurikasta B-solulyymfoomaa, plasmablastista lymfoomaa, Waldenströmin tautia,

Mycosis fungoidesta sekä anaplastista diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa kutakin esiintyi aineistossa vain yhdellä potilaalla eli yhteensä 3,2 %.

Taudin diagnoosivaiheessa Ann Arbor -levinneisyysluokituksen mukainen taudin levinneisyys oli luokka IV 85 (52,8 %), luokka III 37 (23,0 %), luokka II 16 (9,9 %) ja luokka I 14 (8,7 %). Levinneisyysluokittelun mukaista tietoa taudin levinneisyydestä ei voitu määrittää 9 potilaan kohdalla. Lymfooman yleisoireita esiintyi kaikista potilaista 57 (35,4 %). Tieto yleisoireista puuttui 22 potilaalla.

Suurin osa potilaista hoidettiin ensimmäisessä hoitolinjassa 83 (51,6 %), toisessa linjassa 72 (44,7 %) ja kolmannessa linjassa 4 (2,5 %). Kahden potilaan kohdalla tiedot hoitojen lukumääristä olivat puutteelliset (kuvio 2).



**Kuvio 2.** Kolmessa eri hoitolinjassa hoidettujen lymfoomapotilaiden prosentuaaliset osuudet.

#### 4.2. Mobilisaatiohoito ja kantasolukeräys

161 potilaasta kantasolut mobilisoituivat ensimmäisellä kerralla 154 potilaalla (95,7 %) ja toisella mobilisaatioyrityksellä 7 potilaalla (4,3 %).

Kantasolujen mobilisaatiofailure oli 8 potilaalla (5,0 %), näistä yhdellä uutta mobilisaatioyritystä ei lähdetty tekemään, eikä hoitoa jatkettu.



Kantasolut mobilisoituivat ilman Pleriksaforia 98:lla (60,9 %) potilaalla. Kantasolujen mobilisoimiseksi Pleriksafoia käytettiin 61:llä (37,9 %). Kahden potilaan kohdalla tietoa käytöstä ei ollut. Kaikilla potilailla kantasolujen keräykseen tarvittiin useampi kuin yksi keräyskerta. Kahdella keräyskerralla kantasolut saatiin kerättyä 51 (31,7 %), kolmella keräyksellä 34 (21,1 %), neljällä keräyksellä 10 (6,2 %), kuudella keräyksellä 1:llä potilaalla (0,6 %).

Kantasolusaaliin määrä oli ilmoitettu 149 potilaan kohdalla. Kantasolusaaliin määrä vaihteli  $2,11$  ja  $31,50 \times 10^6/\text{kg}$  välillä. Kantasolusaaliin keskiarvo oli  $6,57 \times 10^6/\text{kg}$  ja mediaani  $5,1 \times 10^6/\text{kg}$ .

#### **4.3. Korkea-annoshoito ja sen haittavaikutukset**

Intensiivihoidolla eli korkea-annoksisella solunsalpaajahoidolla hoidettuja potilaita oli aineistossa 142 (88,8 %). Korkea-annoshoitoon ei edetty 19 (11,8 %) potilaan kohdalla taudin etenemisen tai muiden syiden vuoksi.

Ennen korkea-annoshoitoa primaaria aivolymfoomaa sairasti 35 (21,7 %), manttelisolulymfoomaa 31 (19,3 %), diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa 16 (9,9 %), T-solulymfoomaa 14 (8,7 %), diffuusia suurisoluista non-GCB:tä 13 (8,1 %), Hodgkin lymfoomaa 12 (7,5 %), transformoitunutta follikulaarista 11 (6,8 %), follikulaarista lymfoomaa 10 (6,2 %), diffuusia suurisoluista GC:tä 8 (5,0 %), MALT:ksi transformoitunutta diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa 2 (1,2 %). Hodgkiniksi transformoitunutta mycosis fungoidesta, Hodgkin lymfooman meningeaalista relapsia, plasmablastista lymfoomaa, anaplastista diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa kutakin esiintyi aineistossa vain yhdellä potilaalla eli yhteensä 2,4 %. Ei histologista varmistusta kolmen potilaan kohdalla (1,9 %).

Suurimmalle osalle intensiivihoidona käytettiin BEAM-korkea-annoshoitoa 68 (42,2 %). Muita käytettyjä intensiivihoidoja olivat BEAC 34 (21,1 %), karmustiinithiotepa 34 (21,1 %), Z-BEAM 5 (3,1 %) ja Tiotepa-busulfaani-syklofosfamidi 1 (0,6 %).

BEAM- hoidon saaneista potilaista 77,7 % oli remissiossa 2 vuoden kuluttua kantasolujen palautuksesta ja 5 vuoden kohdalla 63,5 %. Vastaavasti BEAC-hoidolla remissiossa oli kahden vuoden kohdalla 77,4 % ja viiden vuoden kohdalla 69,6 %.

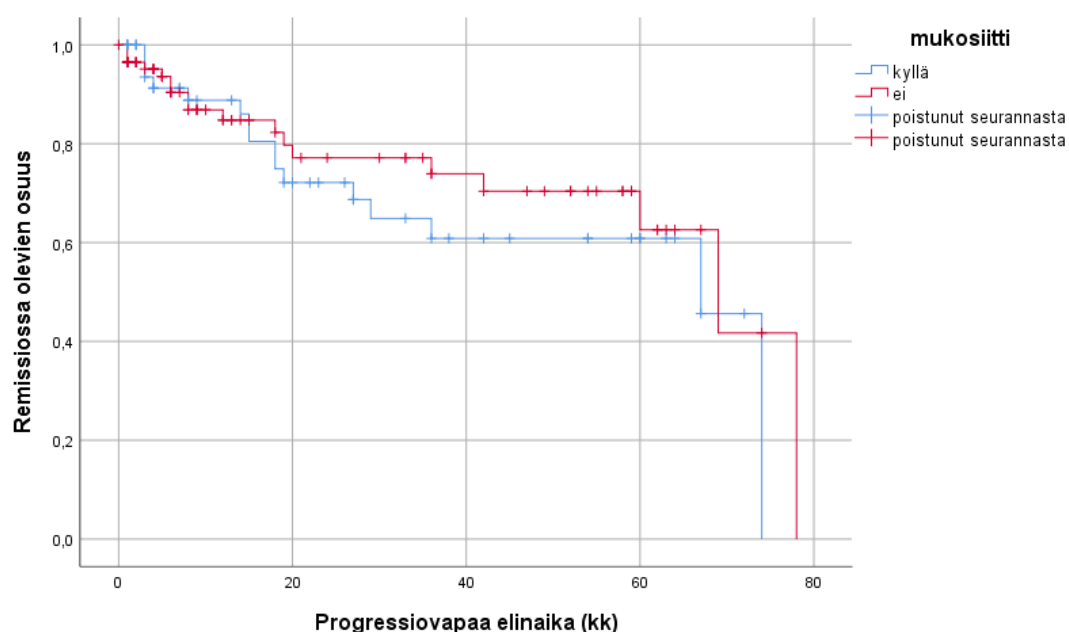
Karmustiinihoitoa hoidon saaneista kahden ja viiden vuoden seurannassa remissiassa oli 64,8 %.

Selkeästi yleisimmät haittavaikutukset olivat mukosiitti/stomatitti 52 (32,3 %) ja sepsis 29 (18,0 %). Muita korkea-annoshoidon jälkeen ilmaantuneita haittavaikutuksia olivat kardiotoksisuus 4 (2,5 %), hemorraginen kystiitti 3 (1,9 %), munuaistoksisuus 2 (1,2 %) ja maksatoksisuus 1 (0,6 %). Myöhäiskomplikaatioista yleisin oli CMV-infektio 15 (9,3 %). Pneumocystis carinii-infektion sairasti 5 potilasta (3,1 %), VOD eli maksan veno-oklusiivista tautia 2 (1,2 %) ja pneumoniittia 1 (0,6 %). Hoitoon liittyviä kuolemia aineistossa ei esiintynyt.

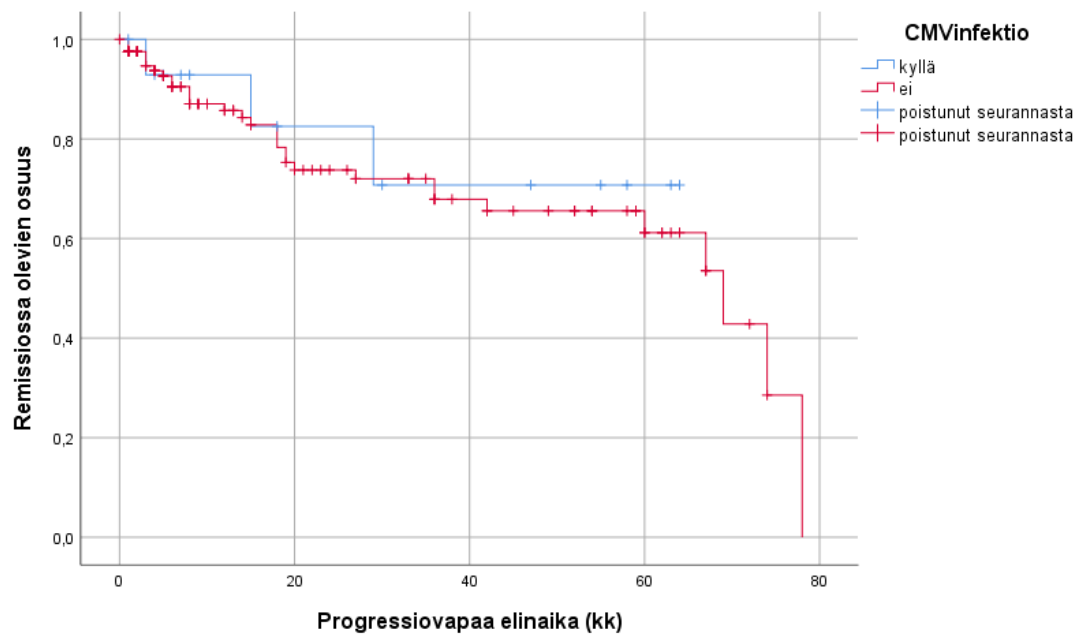
BEAM-hoidon saaneista mukosiittia esiintyi 19 potilaalla (28,4 %), kun taas BEAC hoidon saaneista 8 potilaalla (23,5 %). Sepsistä esiintyi BEAM hoidon saaneista 18 potilaalla (26,9 %) ja BEAC hoidon saaneista 8 potilaalla (23,5 %).

Mukosiittiin sairastuneista lymfoomapotilaista kahden vuoden kohdalla remissiassa oli 72,1 % ja viiden vuoden kohdalla 60,8 %. Potilaista, jotka eivät sairastaneet mukosiittia kahden vuoden kohdalla remissiassa oli 77,1 % ja viiden vuoden kohdalla 62,6 % (kuvio 3).

CMV-infektioon sairastuneista kahden vuoden kohdalla lymfooma oli remissiassa 82,5 % ja viiden vuoden kohdalla 70,7 % (kuvio 4).



**Kuvio 3.** Mukosiittiin sairastuneiden lymfoomapotilaiden progressiovapaa elinaika.

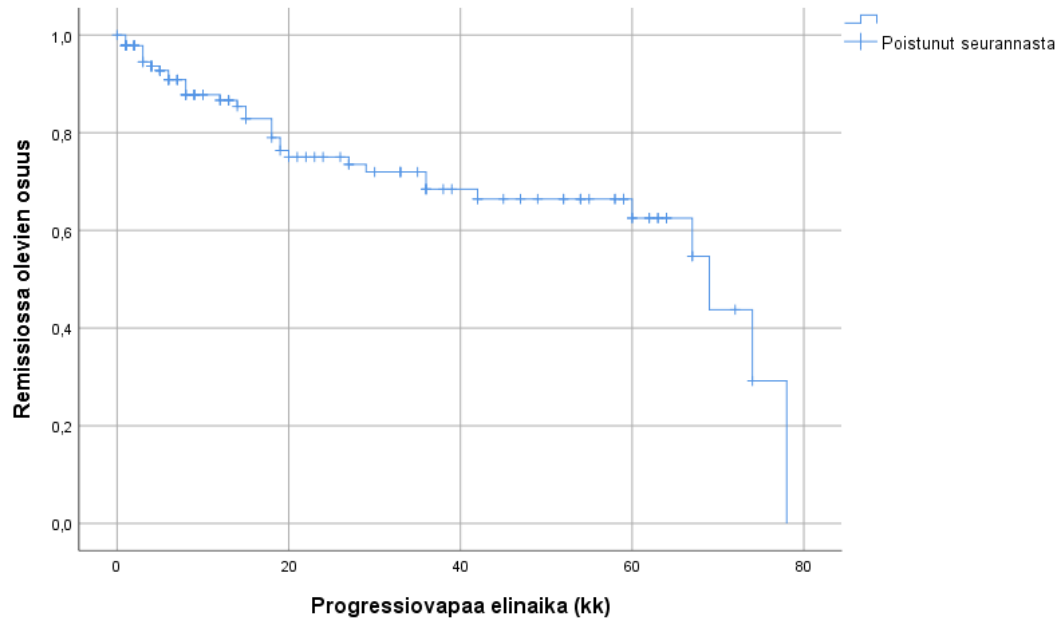


**Kuvio 4.** CMV-infektioon sairastuneiden lymfoomapotilaiden progressiovapaa elinaika.

#### 4.4. Progressiovapaa elinaika autologisen kantasolusiirron jälkeen

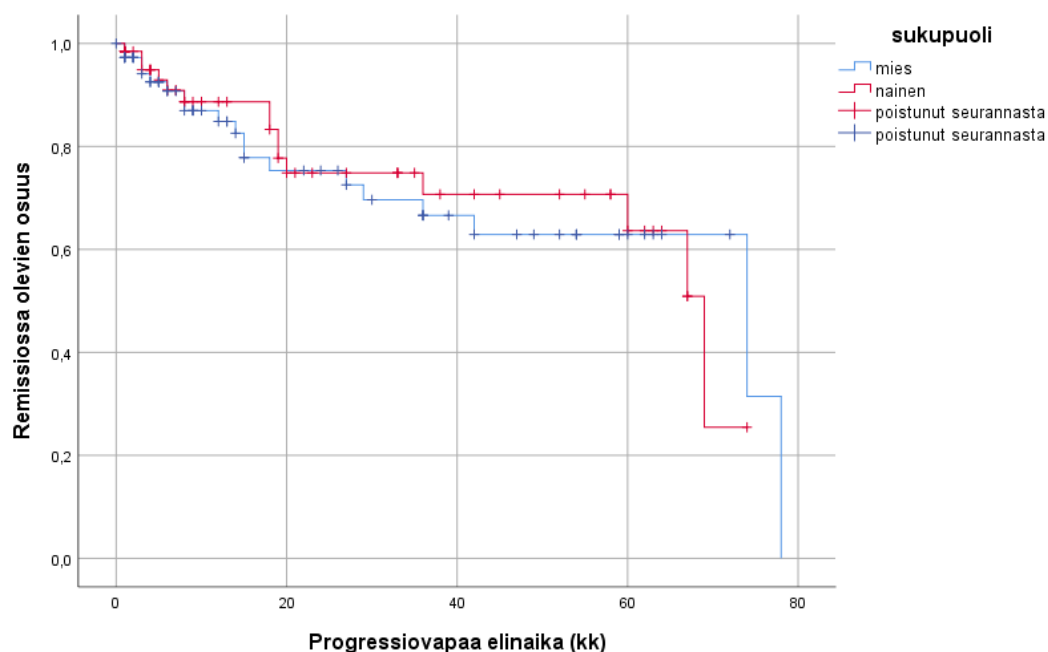
Kaikista aineiston 161 potilaasta elossa remissiossa oli 107 (66,5 %), elossa relapsissa 34 (21,1 %), lymfoomaan kuolleita 1 (0,6 %). Seurantatietoa ei ollut määritelty 19 potilaan kohdalla (11,8 %).

Lymfoomapotilaista 139 potilaalla voitiin määrittää progressiovapaa elinaika sekä taudin etenemisen tila. Kahden vuoden kuluttua autologisesta kantasolusiirrosta taudin etenemistä ei todettu 75 %:lla potilaista. Viiden vuoden kohdalla vastaava luku oli 62,5 % (kuvio 5).



**Kuvio 5.** Lymfoomapotilaiden progressiivapaa elinaika autologisen kantasolusiirron jälkeen.

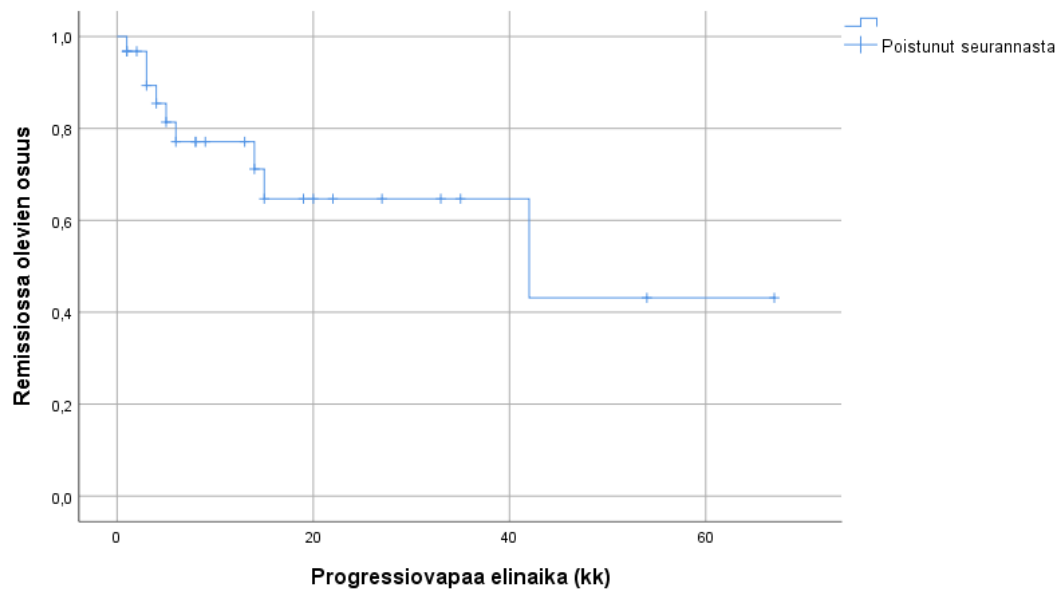
Naisilla kahden vuoden kohdalla tauti oli remissiossa 74,9 %, viiden vuoden kohdalla 63,6 % potilaista. Miehillä kahden vuoden kohdalla remissiossa oli 75,3 % ja viiden vuoden kohdalla 62,9 % (kuvio 6).



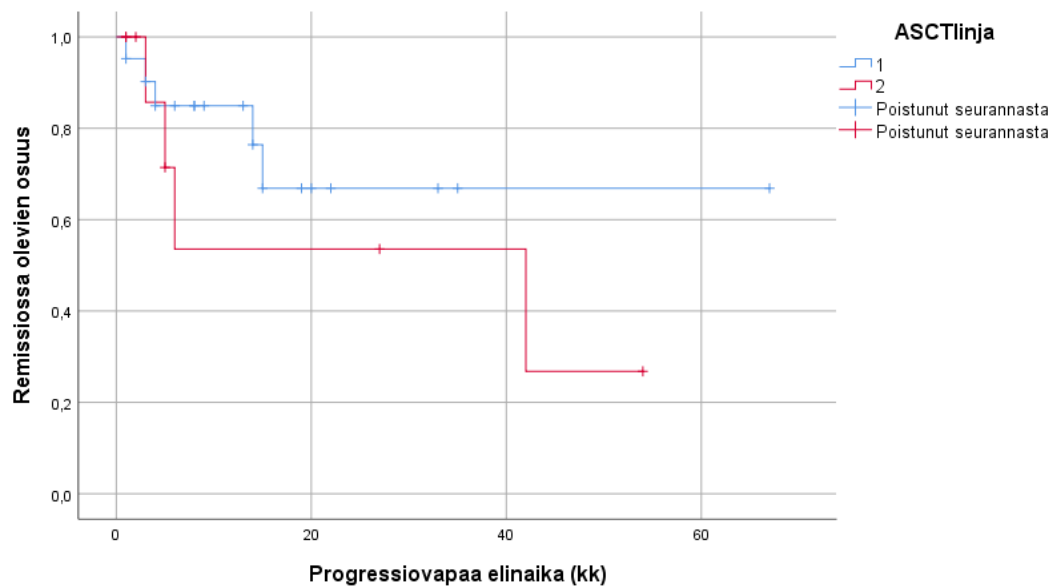
**Kuvio 6.** Lymfoomaa sairastavien potilaiden progressiiovapaa elinaika kantasolusiirron jälkeen sukupuolen mukaan.

PSNCL eli primaarissa aivolymfoomassa 31 potilaasta tauti uusiutui 9 potilaalla kantasolusiirron jälkeen. Kahden vuoden kohdalla remissiossa oli 64,7 % ja viiden vuoden kohdalla 43,1 % (kuvio 7).

Primaarista aivolymfoomaa (PSNCL) sairastavista potilaista 21 hoidettiin ensimmäisessä hoitolinjassa, joista kahden ja viiden vuoden kohdalla remissiossa oli 76,4 %. Toisessa linjassa 10 potilasta, joista kahden vuoden kohdalla remissiossa oli 53,6 %, seuranta-aika loppui 54kk kohdalle, jolloin remissiossa oli 26,8 % (kuvio 8).



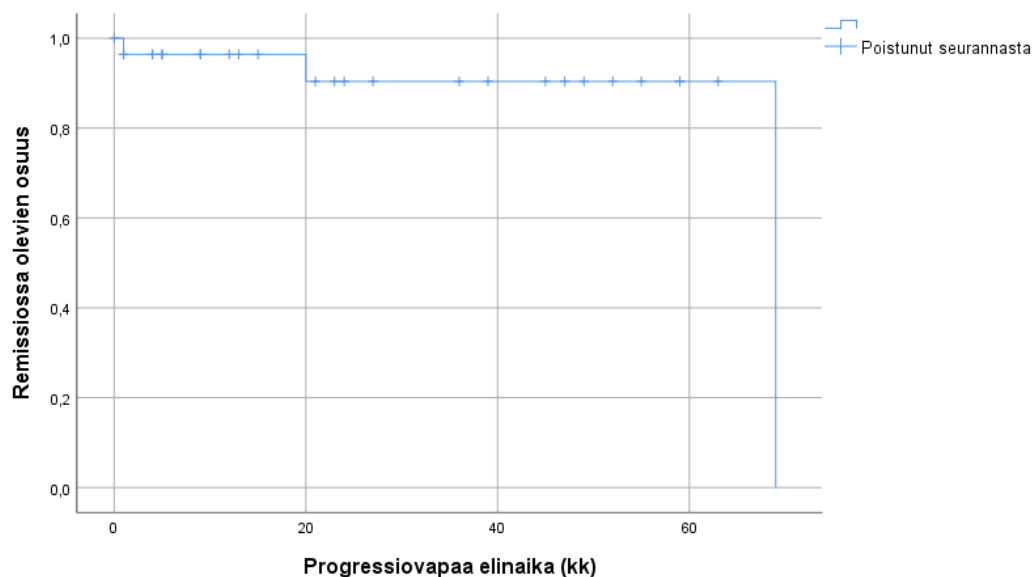
**Kuvio 7.** Primaarin aivolymfooman progressiovapaa elinaika autologisen kantasolusiirron jälkeen.



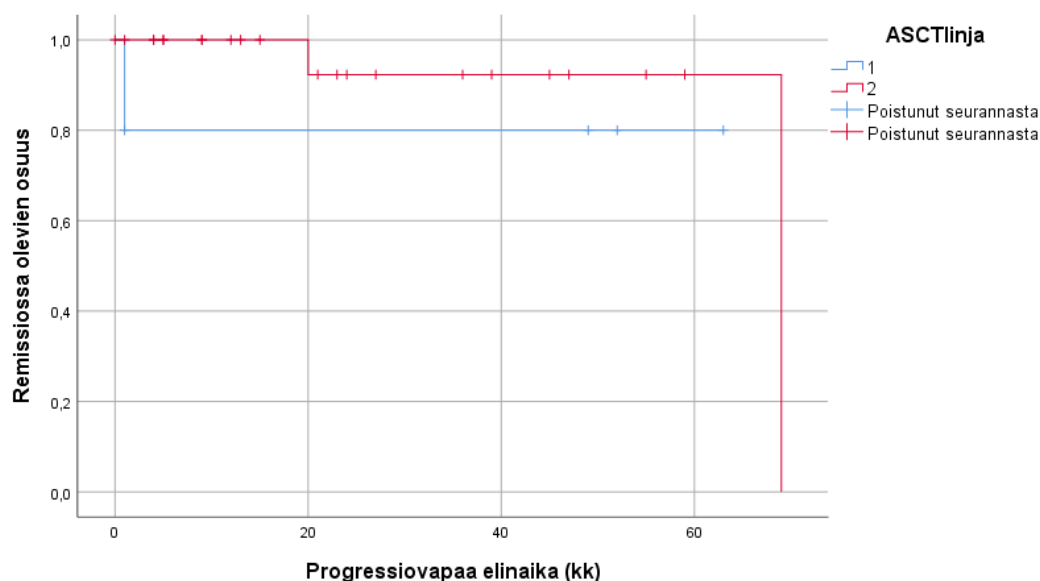
**Kuvio 8.** Hoitolinjan vaikutus progressiovapaaseen elinaikaan primaarista aivolymfoomaa (=PSNCL) sairastavilla potilailla.

Diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa sairasti ennen kantasolusiirtoa 29 potilasta. Näistä potilaista 3 potilaan kohdalla tauti uusiutui seurata-aikana. Autologisen kantasolusiirron jälkeisessä seurannassa kahden ja viiden vuoden seuranta-aikana tauti oli remissiossa 90,4 % potilaista (kuvio 9).

Diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa sairastavista 5 hoidettiin ensimmäisessä linjassa, näistä kahden ja viiden vuoden kohdalla remissiossa oli 80 %. Toisessa linjassa hoidettiin 24 potilaista, joista kahden vuoden seurannassa 92,3 % oli remissiossa ja viiden vuoden kohdalla tauti ei edennyt seuratuilla potilailla eli kaikilla seuratuista tauti oli remissiossa (kuvio 10).



**Kuvio 9.** Diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman progressiovapaa elinaika autologisen kantasolusiirron jälkeen.



**Kuvio 10.** Hoitolinjan vaikutus progressiivapaaseen elinaikaan kuukausina diffuusia suurisoluisista B-solulymfoomaa sairastavilla potilailla.

Manttelisolulymfoomaa sairastavista 25 potilaasta kahden vuoden kohdalla remissiossa oli 54 % ja viiden vuoden kohdalla 36,0 % (kuvio 11).

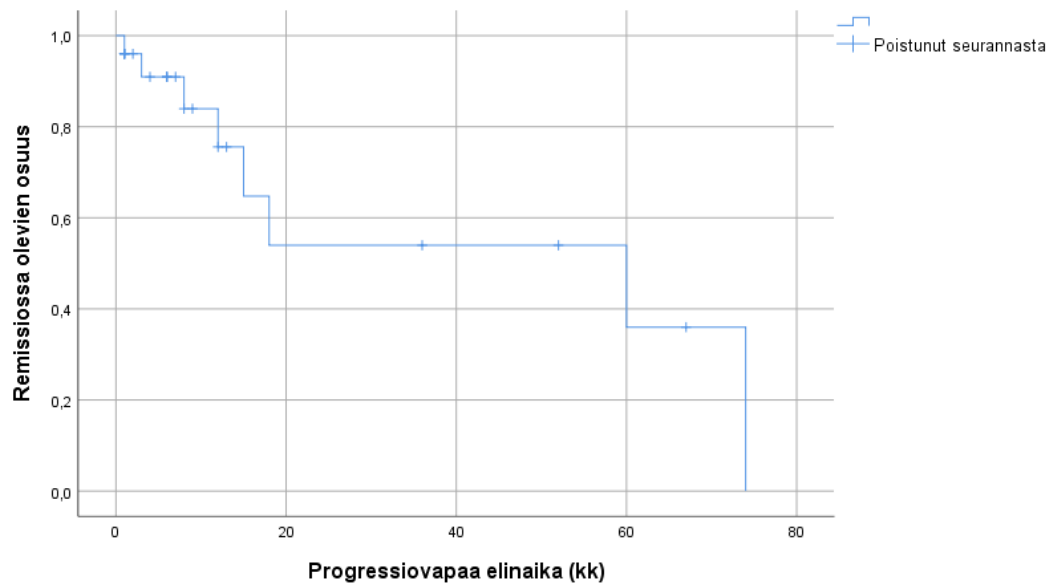
T-solulymfoomaan sairastuneista 13 potilaasta tauti oli remissiossa kahden vuoden kohdalla 76,2 % ja viiden vuoden kohdalla 57,1 % (kuvio 12).

Hodgkinin lymfoomaa sairastavista 12 potilaasta kahden ja viiden vuoden kohdalla remissiossa oli 87,7 % (kuvio 13).

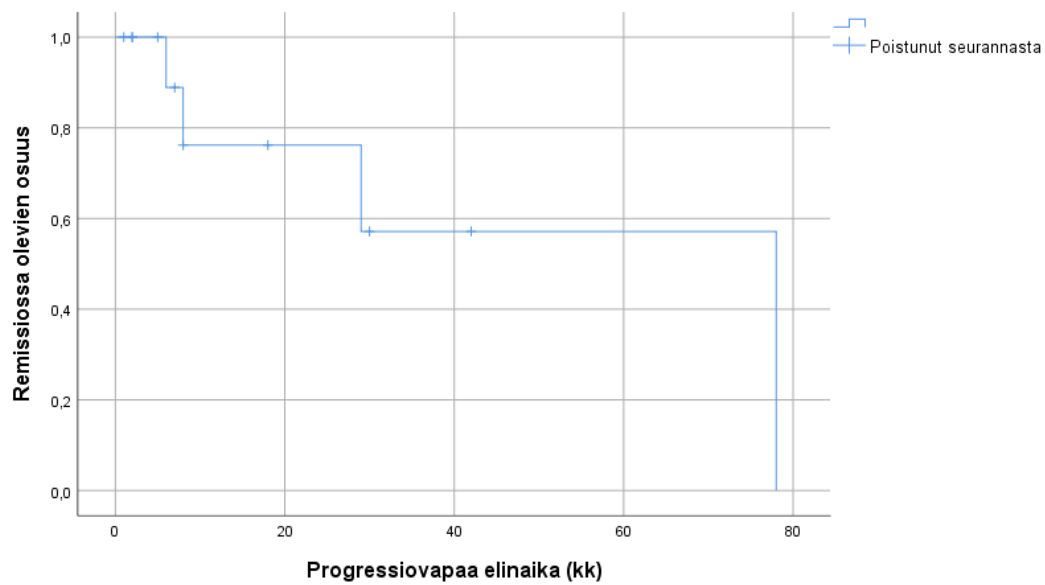
Follikulaarista lymfoomaa sairastavista 10 potilaasta kahden vuoden kohdalla remissiossa oli 85,7 % ja viiden vuoden kohdalla 71,4 % (kuvio 14).

Transformoitunutta follikulaarista sairastavista 10 potilaasta kahden vuoden seurannassa 76,2 %:lla potilaista tauti oli remissiossa. Seuranta-aika loppui 59kk kohdalle, jolloin remissiossa oli 47,6 % (kuvio 15).

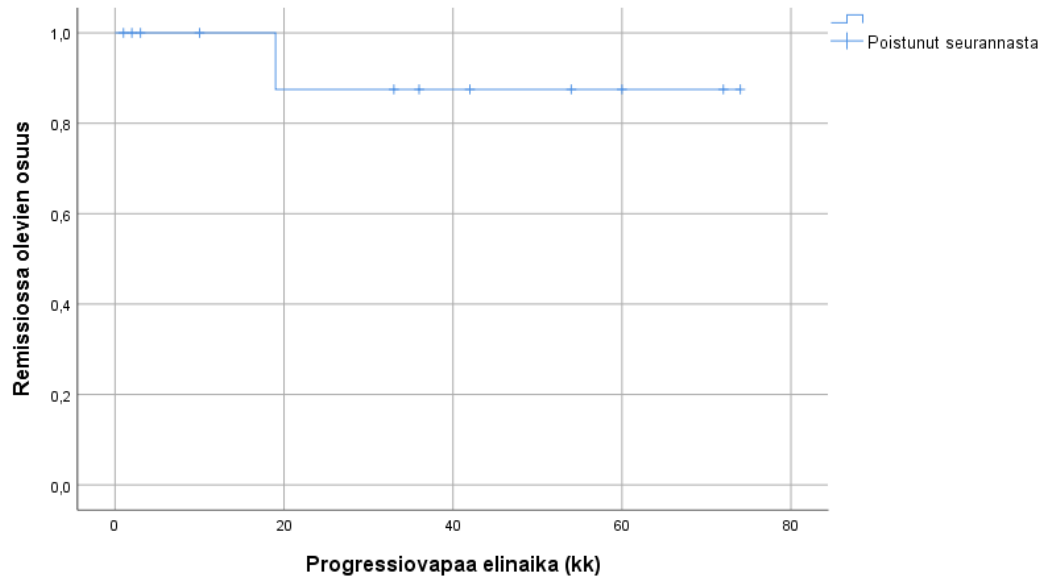




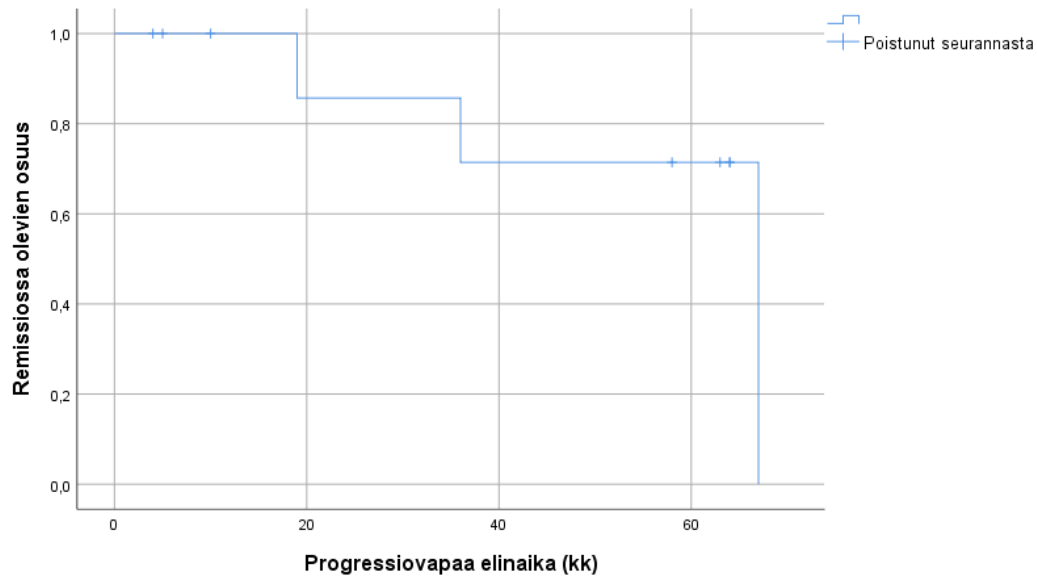
**Kuvio 11.** Manttelisolulymfooman progressiovapaa elinaika autologisen kantasolusiirron jälkeen.



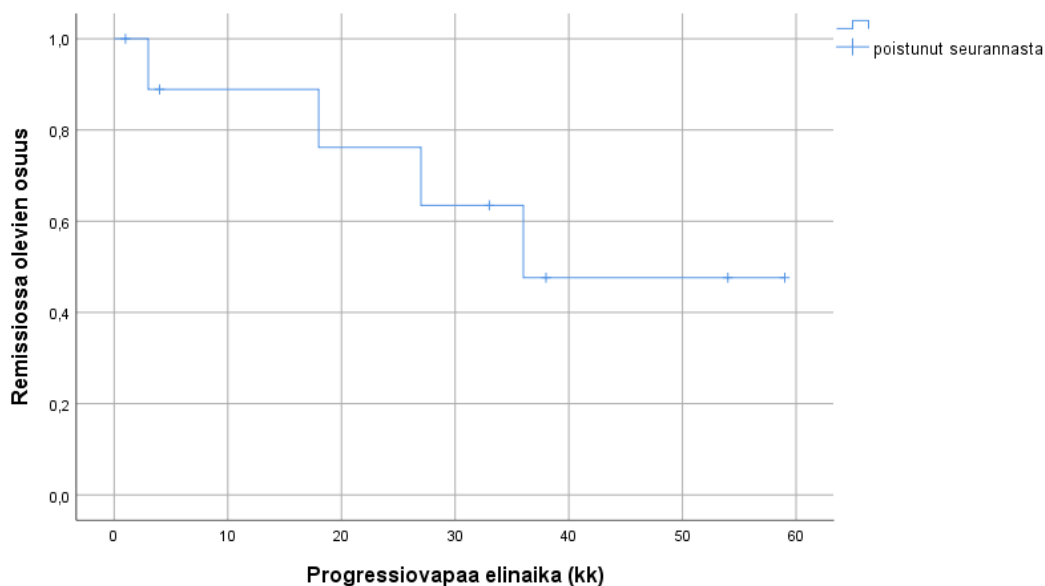
**Kuvio 12.** T-solulymfooman progressiovapaa elinaika autologisen kantasolusiirron jälkeen.



**Kuvio 13.** Hodgkin lymfooman progressiiovapaa elinaika autologisen kantasolusiirron jälkeen.



**Kuvio 14.** Follikulaarisen lymfooman progressiiovapaa elinaika autologisen kantasolusiirron jälkeen.



**Kuvio 15.** Transformoituneen follikulaarisen lymfooman progressiiovapaa elinaika autologisen kantasolusiirron jälkeen.

## 5. POHDINTA

Aineiston potilaista osa oli hoidettu ennen intensiivihoitoa ja autologista kantasolusiirtoa muussa kuin Oulun yliopistollisessa sairaalassa, joten näiden potilaiden kohdalla SPSS-taulukkoon täytettävät tiedot jäivät vaillinaisiksi koskien tautia ja hoitoja ennen mobilisaatio- ja korkea-annoshoitoa. Puutteita tiedoissa esiintyi erityisesti yleisoireiden sekä taudin levinneisyyden osalta, jonka vuoksi muualla aloitushoidon saaneiden Ann Arbor -levinneisyysluokan määrittäminen oli haastavaa. Kuitenkin vain harvassa tapauksessa IPI-pisteiden määrä olisi muuttunut, vaikka täysin tarkka tieto taudin levinneisyydestä diagnoosivaiheessa olisi saatu määriteltä.

Tutkimuksessa primaaria aivolymfoomaa sairastavista potilaista kahden vuoden kohdalla remissiossa oli 61,7 % ja viiden vuoden kuluttua 43,1 % (kuvio 7). Oulussa vuosien 2007-2015 välisenä aikana analysoidussa aineistossa vastaavat luvut olivat 61 % ja 47 % (Kuitunen et al., 2017). Analysoimani potilasaineiston tulos vastaa Oulussa aikaisemmin analysoidun tutkimuksen tulosta.

Ensimmäisessä hoitolinjassa hoidetuista PNCL potilaista kahden ja viiden vuoden kohdalla tauti oli remissiossa 76,4 %. Toisessa linjassa hoidetuista vastaavalla aikavälillä kahden vuoden kohdalla remissiossa oli 53,6 % ja seuranta-ajan loppuessa 54kk kohdalla 26,8 % (kuvio 8). Ensimmäisessä hoitolinjassa hoidetuilla taudin progressiovapaa elinaika vaikuttaa olevan pidempi. Aineiston perusteella voi olla syytä olettaa, että ensimmäisessä ja toisessa hoitolinjassa hoidettujen ryhmien välillä on eroa.

Tutkimuksessa diffuusio suurisoluista B-solulymfoomaa sairastavilla kahden ja viiden vuoden kohdalla tauti oli remissiossa 90,4 %, tulos vaikuttaa erittäin hyvältä. Kirjallisuus esittää ensilinjassa hoidettujen diffuusio suurisoluista B-solulymfoomaa sairastavien progressiovapaaksi elinajaksi kahden ja viiden vuoden kohdalla noin 60 % (Jantunen, Esa et al., 2001). Luvut eivät ole täysin vertailukelpoisia, sillä analysoimassani aineistossa suurin osa diffuusio suurisoluista B- solulymfoomaa sairastavista potilaista hoidettiin toisessa hoitolinjassa.

Kirjallisuudessa non-Hodgkin-lymfooma potilailla BEAM-hoidon saaneilla esiintyi enemmän vaikeaa mukosiittia verrattuna BEAC-hoidon saaneisiin. Jantunen ym. (2003) tutkimuksessa BEAM-hoidon saaneita oli 35, joista 22:lla (63%) hoidon haattavaikutuksena oli mukosiitti. Vastaavasti BEAC-hoidon saaneista 36 potilaasta 10 (28%) sai mukosiitin. Vaikka BEAM-hoittoon liittyi enemmän mukosiittia näiden kahden ryhmän välillä ei kuitenkaan havaittu merkittävää eroa taudin progressiovapaassa elinajassa (Jantunen, E., Kuittinen, & Nousiainen, 2003).

Analysoimassani potilasaineistossa BEAM-hoidolla hoidetuista mukosiittia oli 19 potilaalla (28,4 %) ja BEAC hoidon saaneista 8 potilaasta (23,5 %). BEAM- hoidolla hoidetuista remissiossa oli kahden ja viiden vuoden kohdalla kantasolujen palautuksesta 63,5% ja BEAC-hoidon saaneista 77,4% ja 69,6 %. Mukosiittia esiintyi ryhmien välillä saman verran. BEAC-hoidolla hoidetuista remissiossa olevien potilaiden osuus on jonkin verran suurempi kuin BEAM-hoidon saaneilla.

Korkea-annoshoitoon liittyvistä haattavaikutuksista mukosiitilla ja CMV-infektiolla ei ollut vaikutusta progressiovapaaseen elinaikaan. Myöskään sukupuoli ei näyttäisi olevan vaikutusta lymfoomien uusiutumiseen, prosentuaaliset osuudet miesten ja naisten ryhmien välillä olivat lähes samat, kahden vuoden kohdalla noin 75 % remissiossa ja viiden vuoden kohdalla 63%.

## LÄHDELUETTELO

- Ansell, S. M. (2018). Hodgkin lymphoma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology*, 93(5), 704-715. doi:10.1002/ajh.25071 [doi]
- Camilleri-Broet, S., Martin, A., Moreau, A., Angonin, R., Henin, D., Gontier, M. F., . . . Raphael, M. (1998). Primary central nervous system lymphomas in 72 immunocompetent patients: Pathologic findings and clinical correlations. groupe ouest est d'etude des leucemies et autres maladies du sang (GOELAMS). *American Journal of Clinical Pathology*, 110(5), 607-612. doi:10.1093/ajcp/110.5.607 [doi]
- Deckert, M., Engert, A., Bruck, W., Ferreri, A. J., Finke, J., Illerhaus, G., . . . DeAngelis, L. M. (2011). Modern concepts in the biology, diagnosis, differential diagnosis and treatment of primary central nervous system lymphoma. *Leukemia*, 25(12), 1797-1807. doi:10.1038/leu.2011.169 [doi]
- Dreyling, M., Lenz, G., Hoster, E., Van Hoof, A., Gisselbrecht, C., Schmits, R., . . . Hiddemann, W. (2005). Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: Results of a prospective randomized trial of the european MCL network. *Blood*, 105(7), 2677-2684. doi:2004-10-3883 [pii]
- D'Souza, A., Lee, S., Zhu, X., & Pasquini, M. (2017). Current use and trends in hematopoietic cell transplantation in the united states. *Biology of Blood and Marrow Transplantation : Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 23(9), 1417-1421. doi:S1083-8791(17)30501-3 [pii]
- Freedman, A., & Jacobsen, E. (2020). Follicular lymphoma: 2020 update on diagnosis and management. *American Journal of Hematology*, 95(3), 316-327. doi:10.1002/ajh.25696
- Ghielmini, M., & Zucca, E. (2009). How I treat mantle cell lymphoma. *Blood*, 114(8), 1469-1476. doi:10.1182/blood-2009-02-179739 [doi]
- Gratwohl, A., Baldomero, H., Frauendorfer, K., Urbano-Ispizua, A., Niederwieser, D., Joint Accreditation Committee of the International Society for Cellular Therapy, ISCT, & European Group for Blood and Marrow Transplantation, EBMT. (2007). Results of the EBMT activity survey 2005 on haematopoietic stem cell transplantation: Focus on increasing use of unrelated donors. *Bone Marrow Transplantation*, 39(2), 71-87. doi:1705555 [pii]
- Grommes, C., & DeAngelis, L. M. (2017). Primary CNS lymphoma. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 35(21), 2410-2418. doi:10.1200/JCO.2017.72.7602 [doi]
- Guerard, E. J., & Bishop, M. R. (2012). Overview of non-hodgkin's lymphoma doi:[https://doi-org.pc124152.oulu.fi/9443/10.1016/j.disamonth.2012.01.010](https://doi.org/pc124152.oulu.fi/9443/10.1016/j.disamonth.2012.01.010) "

Izutsu, K. (2014). Treatment of follicular lymphoma. *Journal of Clinical and Experimental Hematopathology : JCEH*, 54(1), 31-37. doi:N/JST.JSTAGE/jslrr/54.31 [pii]

Jantunen, E., Kuittinen, T., & Nousiainen, T. (2003). BEAC or BEAM for high-dose therapy in patients with non-hodgkin's lymphoma? A single centre analysis on toxicity and efficacy. *Leukemia & Lymphoma*, 44(7), 1151-1158. doi:10.1080/1042819031000083028 [doi]

Jantunen, E. (2008). Aikuispotilaiden autologiset kantasolusiirrot. *Suomen Lääkärilehti*, 63(12), 1171-1177.

Jantunen, E., Jantunen, E., Jyrkkiö, S., Kuittinen, O., Lehtinen, T., Janes, R., . . . Volin, R. (2010). Lymfoomapotilaiden allogeeniset kantasolujensiirrot. *Duodecim : Lääketieteellinen Aikakauskirja*, 126(2), 167-173.

Jantunen, E., Mahlamäki, E., Nousiainen, T., & Kuittinen, T. (2001). Autologiset kantasolusiirrot non-hodgkin-lymfoomissa. *Duodecim : Lääketieteellinen Aikakauskirja*, 117(11), 1151-1157.

Jyrkkiö, S., Mokka, M., & Vasala, K. (2014). Hodgkinin lymfooma. *Duodecim : Lääketieteellinen Aikakauskirja*, 130(9), 913-920.

Kuittinen, O., Siniluoto, T., Isokangas, M., Turpeenniemi-Hujanen, T., Peltonen, J., Alahuhta, S., & Sonkajärvi, E. (2013). **Veri-aivoesteen avaaminen tehokeinona aivolympooman solunsalpaajahoidossa**. *Duodecim : Lääketieteellinen Aikakauskirja*, 129(15), 1563-1570.

Kuittinen, H., Tokola, S., Siniluoto, T., Isokangas, M., Sonkajärvi, E., Alahuhta, S., . . . Kuittinen, O. (2017). Promising treatment results with blood brain barrier disruption (BBBD) based immunochemotherapy combined with autologous stem cell transplantation (ASCT) in patients with primary central nervous system lymphoma (PCNSL). *Journal of Neuro-Oncology*, 131(2), 293-300. doi:10.1007/s11060-016-2293-8 [doi]

Li, S., Young, K. H., & Medeiros, L. J. (2018). *Diffuse large B-cell lymphoma* doi:<https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.1016/j.pathol.2017.09.006>

Martelli, M., Ferreri, A. J. M., Agostinelli, C., Di Rocco, A., Pfreundschuh, M., & Pileri, S. A. (2013). *Diffuse large B-cell lymphoma* doi:<https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.1016/j.critrevonc.2012.12.009>

Remes, K., Remes, K., Rajamäki, A., Grénman, S., Itälä, M., Kauppila, M., . . . Toivanen, A. (1997). Luuytimensiirrosta veren kantasolujen siirtoon. *Duodecim : Lääketieteellinen Aikakauskirja*, 113(3), 219-228.

Schieber, M., Gordon, L. I., & Karmali, R. (2018). Current overview and treatment of mantle cell lymphoma. *F1000Research*, 7, 10.12688/f1000research.14122.1. eCollection 2018. doi:F1000 Faculty Rev-1136 [pii]

Shankland, K. R., Armitage, J. O., & Hancock, B. W. (2012). *Non-hodgkin lymphoma* doi:[https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.1016/S0140-6736\(12\)60605-9](https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.1016/S0140-6736(12)60605-9)

Vose, J. M. (2017). Mantle cell lymphoma: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and clinical management. *American Journal of Hematology*, 92(8), 806-813.  
doi:10.1002/ajh.24797 [doi]